

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

## PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 247 843 A1

4(51) A 61 K 9/16  
C 09 K 3/00  
B 01 F 3/18

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K / 288 881 6

(22) 08.04.86

(44) 22.07.87

(71) VEB Berlin-Chemie, 1199 Berlin, Glienicker Weg 125, DD

(72) Wehl, Joachim, Dr. rer. nat.; v. Rottkay, Friethjof; Dipl.-Landw., DD

(54) Verfahren zur Herstellung eines tierphysiologischen Verschnittmittels für Wirkstoffe

(57) Nach dem Verfahren kann vorzugsweise ein Verschnittmittel für tierphysiologisch hochwirksame Wirkstoffe mit gleichzeitiger Wirkungsverbesserung hergestellt werden. Ziel der Erfindung ist die preiswerte qualitätsstabile Anfertigung eines Mittels mit tierphysiologischen Wirkstoff(en) geringer Konzentration. Die Erfindung stellt sich die Aufgabe, ein einfaches Verfahren anzugeben, welches ein qualitätsstabiles pulverförmiges Mittel guter Löslichkeit ergibt. Die Aufgabe wird gelöst durch Einhaltung spezieller Verfahrensparameter und der gegeneinander geeignet abgestimmten Komponenten basische Magnesiumverbindung, entwässertes Natriumacetat und organische Dikarbonsäure. Die Anwendung betrifft vorzugsweise die Tierzucht u. -haltung, z. B. für Futtermittelzusätze oder Tierpflege.

ISSN 0433-6461

3 Seiten

#### Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines tierphysiologisch hochwertigen Verschnittmittels für Wirkstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß in einer einfachen mechanischen Mischeinrichtung kornschonend ein Rezepturanteil Natriumchlorid, Siebfeinheit  $160\mu\text{m} \dots 500\mu\text{m}$  zu größer 47 %, im 0,5... 5 % basischer Magnesiumkomponente, Siebfeinheit  $< 360\mu\text{m}$  zu > 95 %, gemeinsam mit dem Wirkstoff zwischenhomogenisiert wird, erforderlichenfalls weiteres Natriumchlorid mit basischer Magnesiumkomponente wie vorstehend angegeben, weiter einhomogenisiert wird, jetzt entwässertes Natriumacetat, Siebfeinheit  $160\mu\text{m} \dots 500\mu\text{m}$  größer 47 %, mit einer organischen Dikarbonsäure, Siebfeinheit größer  $160\mu\text{m}$  zu größer 49 %, gegebenenfalls in mehreren Zusätzen und mit weiteren Rezepturkomponenten, zum Endprodukt mit einer verbleibenden Siebfeinheit  $160\mu\text{m} \dots 500\mu\text{m}$  größer 75 % auf eine Probemassehomogenität von 1... 10g fertig homogenisiert wird.
2. Verfahren zur Herstellung eines tierphysiologisch hochwertigen Verschnittmittels nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als organische Dikarbonsäuren solche mit dem  $\text{pK}_s \leq 5$ , vorzugsweise die Adipin-, Citronen-, Glutamin- bzw. Aspartinsäure oder auch Mischungen von ihnen, angewendet werden.

#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die einfache Herstellung eines tierphysiologisch besonders vorteilhaften Verschnittmittels, vorzugsweise für Träger für hochwirksame Wirkstoffe, welche per os dem Tier zugeführt werden sollen (Futtermittel; Tränken; diätetische Anwendung). Das Verfahren kann so gestaltet werden, daß sich ein für die Löslichkeit des Wirkstoffs besonders vorteilhafter pH-Wert einstellt, wodurch sich wirkstoffeffiziente Tiertränken für den Anwender mittels einfachen Löseprozesses anfertigen lassen.

#### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Mit der industriellen Einführung der Tierhaltung hat sich sehr stark das Erfordernis entwickelt, Wirkstoffe geringer Dosismasse dem Tierkörper zuzuführen, z. B. aus veterinärmedizinischer Aufgabenstellung als auch zur Förderung der Entwicklung des Tieres, der Futterausnutzung usw. Üblich ist dazu die Verwendung von Wirkstoff-Verdünnungsmischungen, welche aus der geringen Dosismasse des Wirkstoffes und dem ganz überwiegenden Masseanteil eines Verschnittmittels bestehen. Die Situation soll am Beispiel der Ergotropika beschrieben werden.

Derartige Wirkstoffe werden oft über das Futter zugeführt mittels sogenannter Wirkstoffmischungen, in welchen der Wirkstoffgehalt meistens weniger als  $10^{-2}\%$  beträgt. Der Hauptbestandteil solcher Mischungen ist das Verdünnungs- bzw. Trägermaterial des Wirkstoffes, eine tierphysiologisch durchaus zu beachtende Komponente. Vielfach verwendet werden natürlich organische Materialien wie z. B. Kleie, Nachmehle o. ä. Ihre Anwendung bedingt jedoch schlecht zu beherrschende Probleme der bakteriologischen Kontamination, oft schon beim Rohstoff beginnend (z. B. erhöhte Autoxidation, Verlust an Wirkstoffen usw.). In solcher Hinsicht günstiger erscheinen anorganische Stoffe, z. B. Kreide, Kaolin u. a. Sie sind aber ganz weitgehend unphysiologische Ballaststoffe, deren Verarbeitung und Handhabung auch humanmedizinisch nicht unbedenklich ist (z. B. Silikose usw.). Andere in Erwägung zu ziehende anorganische Stoffe sind mit dem dem Fachmann gut bekannten Mangel behaftet, die notwendige pulverförmige Konsistenz bei Lagerung völlig zu verlieren, sich steinhart zu verfestigen, also unbrauchbar zu werden.

Ein Nachteil vieler solcher Verschnittmittel ist es, die Wirkstoffe relativ fest zu binden, selbst unlöslich zu sein und die vielfach schlecht wasserlöslichen Stoffe nicht zu einer effektiven Löslichkeit zu führen.

#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die kostengünstige und qualitätsstabile Herstellung eines Mittels mit Wirkstoffen geringer Dosismasse für einfache Anwenderpraxis bei hoher Wirkstoffeffizienz.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Bei der Herstellung eines Mittels mit Wirkstoffen geringer Dosismasse bedarf es naturgemäß eines besonders hohen Anteils eines Verschnittmittels. Die üblichen Verschnittmittel sind entweder erheblich bakteriologisch nachteilig oder verhältnismäßig unphysiologisch (Ballaststoffe).

Die Erfindung stellt sich die Aufgabe, für Wirkstoffe mit kleiner Dosismasse ein einfaches Verfahren zur Herstellung eines gut lagerfähigen und wasserlöslichen Anwenderproduktes bei weitgehender Vermeidung von Ballaststoffen anzugeben. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch das nachfolgend angegebene Verfahren gelöst.

Für die Herstellung des Mittels mit Wirkstoff geringer Dosismasse wird eines der bekannten einfachen mechanischen Mischverfahren angewandt. Bevorzugt erfolgt der Einsatz einer Mischvorrichtung mit sogenanntem Schneidstern.

Charakteristisch ist für das Verfahren eine kornschonende Arbeitsweise. Darunter ist eine Arbeitsweise des Mischers zu verstehen, welche weder zu einer wesentlichen Zerkleinerung der eingebrachten Komponenten (Vermahlung) noch zu einer bedeutenden Vergrößerung (Granulierung) führt. In bekannter Weise kann dieser Ablauf des Mischvorganges durch die geeignete Festlegung der Betriebsdaten des Aggregates verwirklicht werden.

Die bevorzugte Substanz zur Bildung des Verschnittmittels ist Natriumchlorid und/oder entwässertes Natriumacetat. Dabei ist entwässertes Natriumacetat eine Substanz, welche weniger als das übliche Kristallwasser (3-Hydrat) enthält, jedoch nicht wasserfrei ist. Bevorzugt wird ein Natriumacetat mit 8% ... 12% Wassergehalt. Für beide Komponenten ist eine Siebfeinheit von 160  $\mu\text{m}$  ... 500  $\mu\text{m}$  zu größer 48% vorgeschrieben.

Das Verfahren beginnt im allgemeinen mit der Vorlage des Natriumchlorids im Mischer, welchem 0,5 ... 5% basische Magnesiumkomponente und vorzugsweise der Wirkstoff geringer Dosismasse zugesetzt werden, um kornschonend zwischenhomogenisiert zu werden.

Dabei kann der Wirkstoff hier in seiner originalen Form oder, wie dem Fachmann gut bekannt zur Erlangung besonderer Verdünnungsverhältnisse, als Wirkstoff-Vermischung eingebracht werden. Die erfindungsgemäße Ausführung schreibt jedoch vor, daß eine solche Vermischung unter Berücksichtigung der bereits vorstehend offenbarten Lösungsmittel angefertigt wurde.

Als basische Magnesiumverbindung wird vorzugsweise sogenanntes basisches Magnesiumkarbonat verstanden, z. B. in einer Zusammensetzung entsprechend dem 2. AB der DDR oder ähnlicher handelsüblicher Qualitäten.

Sollte aus tierphysiologischen Gründen der Anteil an Natriumchlorid in Hinsicht auf die Bildung der Verschnittmasse relativ gering gehalten werden, entspricht es durchaus dem Sinn der Erfindung, die Einarbeitung des Wirkstoffes mit der Vorlage von entwässertem Natriumacetat zu beginnen.

Unter Wirkstoff bzw. Wirkstoff-Vermischung sind alle die Stoffe zu verstehen, welche aus tierphysiologischen Absichten dem Tier angeboten werden sollen, also Stoffe der Kategorie Arzneimittel über Hormone, Vitamine, Spurenelemente bis hin zu sogenannten Ergotropika.

Zur letztendlichen Erzielung einer bestimmten Verdünnung des Wirkstoffes können die vorstehend beschriebenen Verfahrensschritte mehrfach wiederholt werden. Dabei ist es besonders überraschend, daß durch die Anwendung der basischen Magnesiumkomponente die hervorragende Verteilung des relativ geringen Wirkstoffanteils befördert wird.

Nach dem Zwischenhomogenisieren erfolgt jetzt, bei sehr hohem Mischungsanteil in mehreren Malen, der Zusatz des entwässerten Natriumacetats gemeinsam mit organischer Dikarbonsäure von  $\text{pK}_s \leq 5$  mit der Siebfeinheit größer 160  $\mu\text{m}$  zu größer 49%.

Dabei kommen vorzugsweise solche Säuren wie Adipinsäure, Citronensäure, Glutaminsäure bzw. Aspartinsäure zur Anwendung. Erfindungsgemäß kann eine derartige Säure allein oder in Kombination mit anderen Dikarbonsäuren angewandt werden.

Je nach dem Anteil der Dikarbonsäure kommt es in gemeinsamer Wechselwirkung mit der basischen Magnesiumverbindung und dem Natriumacetat zu einem die Wirkstofflösung stark befördernden Milieu, ganz besonders bei Anwesenheit von sauren bzw. basischen Strukturelementen im Wirkstoff.

An dieser Stelle des Verfahrensablaufs werden gegebenenfalls weitere Rezepturkomponenten des Mittels zur Einarbeitung zugefügt. Es werden vorzugsweise die Bestandteile sein, welche einen höheren Gehaltsanteil, etwa über 0,1%, darstellen.

Die rezepturseitig jetzt vollständige Mischung wird unter Fortsetzung der kornschonenden Mischweise, wobei eine verbleibende Siebfeinheit von mehr als 75%, bezogen auf die Ausgangsprodukte, bei einer Probemassenhomogenität von 1 ... 10 g gesichert sein muß, fertig homogenisiert. Dabei ist unter Probemassenhomogenität die Analysenmasse zu verstehen, in der die Komponenten zuverlässig im vorgeschriebenen Gehaltsbereich aufgefunden werden.

Die bevorzugte Arbeitsweise des Verfahrens ist die kontinuierliche. Es entspricht aber auch dem Sinn der Erfindung, die einzelnen Verfahrensschritte in verschiedenen, aber besonders vorteilhaften Anlagen nacheinander auszuführen.

#### Ausführungsbeispiel

Ohne die Erfindung einzuschränken, wird nachfolgendes Beispiel für ein Verschnittmittel mit Ambazon als Wirkstoff angegeben.

In einer bekannten mechanischen Mischeinrichtung mit Schneidstern wurde durch Vorversuch mit Steinspeisesalz die kornschonende Arbeitsweise eingestellt. Jetzt erfolgte die Zugabe von 50 kg Kochsalz, Siebfeinheit 160  $\mu\text{m}$  ... 500  $\mu\text{m}$  zu 56%, von 1,5 kg basischem Magnesiumkarbonat, Siebfeinheit 360  $\mu\text{m}$  zu 100% und 400 g Ambazon und es wird zwischenhomogenisiert, wonach weitere 50 g Kochsalz (wie vorstehend) mit 1,5 kg bas. Magnesiumkarbonat (wie vorstehend) einhomogenisiert wurden. Unter Zusatz von 50 kg entwässertem Natriumacetat und Adipinsäure, beide Siebfeinheit 160  $\mu\text{m}$  ... 500  $\mu\text{m}$  zu 52%, wurde mit verbleibender Siebfeinheit 90% auf Probemassehomogenität 2,3 g fertig homogenisiert. Nettoausbeute: 158 kg weißes Pulver. Ohne besonderen Verpackungsaufwand ist das Produkt im pulverförmigen Zustand lagerfähig. Das Produkt konnte problemlos bei der Futtermittelherstellung als Zusatzstoff verarbeitet werden. Das Produkt war völlig im Wasser löslich und konnte als Tiertränkmittel, z. B. in der Hühnerhaltung, mit vollem Erfolg angewandt werden.